Health Canada Santé Canada

Bulletin 9, numéro 3
juillet 1999

Bulletin Canadien sur les effets indésirables des médicaments

Programme des produits thérapeutiques

Dans ce numéro :

- Alteplase (Activase rt-PA) pour l'accident ischémique cérébral aigu
- Abciximab (ReoPro) : risque de thrombocytopénie aiguë
- Néfazodone (Serzone) et hépatotoxicité
- Communiqué

L'alteplase (Activase rt-PA) pour l'accident ischémique cérébral aigu: précautions spéciales à prendre pour une nouvelle indication

L'alteplase est une sérine-protéase qui se lie à la fibrine d'un thrombus ou d'un caillot sanguin et provoque la conversion du plasminogène en plasmine déclenchant ainsi une fibrinolyse locale. L'alteplase est approuvée au Canada depuis 1987 pour le traitement de l'infarctus aigu du myocarde.

Le 16 février 1999, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) a approuvé l'Activase rt-PA (alteplase) conformément à la Politique sur les avis de conformité conditionnels, qui a été publiée le 28 mai 1998, pour le traitement de l'accident ischémique cérébral aigu chez les adultes afin d'améliorer le rétablissement neurologique et de réduire l'incidence des incapacités. La Politique sur les avis de conformité conditionnels vise à donner accès plus tôt à de nouveaux médicaments prometteurs à des patients atteints de maladies ou de troubles sérieux, qui menacent leur vie ou qui sont gravement débilitants, ainsi qu'à assurer que le fabricant effectue des études de confirmation afin d'établir le lien entre l'avantage prévu et l'avantage réel.

En vertu des conditions associées spécifiquement à l'approbation de l'Activase rt-PA, le promoteur canadien, soit Hoffmann-La Roche Limitée, s'est engagé à :

- Élaborer et mettre en œuvre un plan d'éducation des médecins sur l'usage approprié du médicament pour traiter l'accident vasculaire cérébral.
- Effectuer un envoi général à tous les neurologues qui ont un certificat du Conseil canadien et à tous les chefs des services de médecine d'urgence pour souligner les principales conditions dans lesquelles on administre le médicament pour traiter un accident vasculaire cérébral.
- Signaler au PPT, à intervalles prescrits, les résultats d'études de surveillance de l'innocuité et de pharmacovigilance.
- Appuyer une étude visant à identifier des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral qui bénéficieraient le plus d'un traitement à l'alteplase.

L'utilisation de l'alteplase dans les cas d'accident ischémique cérébral aigu accroît le risque d'hémorragie intracrânienne<1>. Des données provenant de l'étude clinique la plus favorable ont montré que l'incidence des hémorragies intracrâniennes chez les patients victimes d'un accident ischémique cérébral aigu était plus élevée chez ceux qui avaient pris de l'alteplase que chez ceux qui avaient pris le placebo (6,4 % c. 0,6 % dans les 36 heures suivant l'administration) <1,2>. Il n'y avait toutefois aucune différence entre les deux groupes quant au taux global de décès à 90 jours, même si le taux de mortalité avait tendance à être plus élevé chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral grave du groupe de ceux qui ont pris de l'alteplase que chez ceux du groupe qui ont pris le placebo<1>. Des doses de plus de 0,9 mg/kg peuvent être associées à un risque accru d'hémorragie intracrânienne. C'est pourquoi il ne faudrait pas dépasser une dose de 0,9 mg/kg (maximum de 90 mg) lorsqu'on utilise le médicament pour traiter un accident vasculaire cérébral<1>.

L'utilisation de l'alteplase dans le traitement d'un accident vasculaire cérébral est limitée aux situations suivantes :

- Les médecins doivent avoir l'expérience du traitement de l'accident vasculaire cérébral et traiter des patients dans un hôpital doté d'un laboratoire possédant les installations voulues pour suivre l'évolution neurologique et hématologique du patient<1>.

- Il faut entreprendre le traitement seulement au cours des trois premières heures qui suivent l'apparition des symptômes de l'accident vasculaire cérébral et seulement après avoir exclu la possibilité d'hémorragie intracrânienne au moyen d'une tomographie crânienne ou d'une autre méthode d'imagerie diagnostique sensible à la présence d'une hémorragie<1>. *On ne recommande pas d'entreprendre un traitement plus de trois heures après l'apparition des symptômes.* Peu de patients (< 10 %) se présentent à l'urgence d'un hôpital moins de trois heures après l'apparition des symptômes d'accident vasculaire cérébral<3>.
- Le traitement est contre-indiqué dans des situations où le risque de saignement est plus élevé, comme les suivantes : une intervention chirurgicale récente, un traumatisme crânien ou un accident vasculaire cérébral antérieur, un saignement interne actif, l'utilisation d'anticoagulants, une numération plaquettaire basse (moins de 100 × 10^9/L) ou une hypertension non contrôlée (p. ex., tension systolique de plus de 185 mm Hg ou tension diastolique de plus de 110 mm Hg)<1,2>.

On a rédigé sur le produit une monographie distincte détaillée qui ne porte que sur l'utilisation de l'alteplase dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral<1>.

Cet avis de conformité conditionnel peut être annulé si les conditions susmentionnées n'ont pas été respectées ou si des données indiquent que les risques du traitement l'emportent sur les avantages chez les victimes d'un accident vasculaire cérébral.

Rédigé par : Catherine Parker, BSc, et Harold Rode, PhD, Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques.

Références

1. *Activase® rt-PA®, alteplase: lyophilized powder for injection* [monographie du produit lorsqu'il est indiqué pour un accident ischémique cérébral aigu]. Mississauga (ON) : Hoffmann-La Roche Limitée; février 1999.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
3. Grotta J. T-PA — the best current option for most patients. *N Engl J Med* 1997;337:1310-2.

Thrombocytopénie aiguë après un traitement à l'abciximab (ReoProz)

Les thromboses provoquées par les plaquettes et la thrombine contribuent au blocage soudain d'une artère et aux complications ischémiques aiguës qui peuvent suivre une intervention coronarienne percutanée. L'abciximab (ReoProz), approuvé au Canada depuis 1996, est un agent antiplaquettaire puissant qu'on utilise de plus en plus pour prévenir les complications ischémiques causées par une revascularisation coronarienne percutanée. L'abciximab se fixe au récepteur IIb/IIIa de la glycoprotéine plaquettaire et inhibe l'agglutination des plaquettes.

On a signalé que cet agent avait provoqué des cas de thrombocytopénie (numération plaquettaire de moins de 100 × 10^9/L), y compris de thrombocytopénie profonde aiguë (numération plaquettaire définie de diverses façons comme étant inférieure à 20-40 × 10^9/L)<1-4>. On ne comprend pas clairement le mécanisme de la thrombocytopénie profonde qui suit un traitement à l'abciximab<2,4>. Le risque de thrombocytopénie profonde aiguë est estimé à environ 0,5 % (intervalle de confiance à 95 %, de 0,01 % à 1,1 %)<2>.

Une recension des écrits qui décrivent la thrombocytopénie aiguë provoquée par l'abciximab fournit peu de renseignements au sujet de la période pendant laquelle cette réaction indésirable peut se produire et indique qu'elle se produit en général dans les 24 heures suivant la perfusion<1-3>. Berkowitz et ses collaborateurs<4> ont signalé plus récemment deux cas de sujets chez lesquels les numérations plaquettaires de base étaient normales et une thrombocytopénie profonde aiguë a fait son apparition dans les deux heures suivant la perfusion d'abciximab.

Entre le 29 juillet 1997 et le 18 mars 1999, le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) a reçu 21 rapports de cas portant sur des sujets victimes d'effets indésirables associés à l'utilisation de l'abciximab. Dans 15 cas, une thrombocytopénie a constitué l'effet indésirable. Un des 15 patients est mort et le décès a été attribué à un saignement intracrânien. Le rapport a indiqué que la numération plaquettaire de base était normale quatre jours avant le début du traitement à l'abciximab et que dans les trois heures suivant le début de la perfusion, les numérations plaquettaires n'étaient pas décelables.

On a étudié les 14 autres cas pour évaluer la rapidité d'apparition de la thrombocytopénie et sa gravité. Dans trois cas, on a documenté une thrombocytopénie profonde aiguë (numération plaquettaire de 6-40 × 10^9/L) qui a fait son apparition entre deux et quatre heures suivant le début du traitement à l'abciximab. Dans neuf cas, on a documenté une thrombocytopénie (numération plaquettaire de 5-65 × 10^9/L), qui a toutefois fait son apparition moins rapidement (11 heures à 5 jours) après le début du traitement à l'abciximab. Les numérations plaquettaires de base, établies en général dans les 72 heures précédant la perfusion de l'abciximab, se trouvaient dans l'intervalle normal dans les 12 cas. Deux rapports ne contenaient pas suffisamment de détails au sujet de la surveillance des plaquettes pour permettre une évaluation.

Les doses utilisées dans la majorité des 15 cas semblent en général conformes à celles que l'on recommande dans la monographie du produit<5>.

En terminant, les écrits démontrent qu'il y a un lien entre la thérapie à l'abciximab et l'apparition d'une thrombocytopénie aiguë et, à l'occasion, profonde dans les 24 heures suivant le début du traitement. La monographie du produit indique actuellement que la thrombocytopénie constitue un risque du traitement et recommande de contrôler la numération plaquettaire de deux à quatre heures après l'administration d'un bolus d'abciximab<5>. Ce rapport vise à sensibiliser davantage les médecins au risque de thrombocytopénie profonde aiguë qui pourrait survenir très rapidement après le début du traitement à l'abciximab et à confirmer qu'il importe d'effectuer une numération plaquettaire tôt au début du traitement. Un contrôle plaquettaire entrepris aussitôt que deux heures après l'administration du bolus peut être le meilleur moyen de diagnostiquer les épisodes de thrombocytopénie à évolution rapide, de la surveiller et, au besoin, d'entreprendre un traitement pour la contrer.

Rédigé par : Mary Jean Beddall, MD, Bureau de la surveillance des médicaments.

Références

1. Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM, Tcheng JE. Acute profound thrombocytopenia after c7E3Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 1997;95(4):809-13.
2. Ferrari E, Thiry M, Touati C, Gibelin P, Baudouy M. Acute profound thrombocytopenia after c7E3 Fab therapy. *Circulation* 1997;96(10):3809-10.
3. Kereiakes DJ, Essell JH, Abbottsmith CW, Boderick TM, Runyon JP. Abciximab-associated profound thrombocytopenia: therapy with immunoglobulin and platelet transfusion. *Am J Cardiol* 1996;78(10):1161-3.
4. Berkowitz SD, Sane DC, Sigmon KN, Shavender J, Harrington RA, Tcheng JE, et al. Occurrence and clinical significance of thrombocytopenia in a population undergoing high-risk percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(2):311-9.
5. *ReoPro® (abciximab); solution for intravenous injection; chimeric monoclonal antiplatelet antibody* [monographie du produit]. Leiden [Pays-Bas] : Centocor; 1998. [Distribué au Canada par Eli Lilly Canada Inc.]

Hépatotoxicité associée à la néfazodone (Serzonez)

Le chlorhydrate de néfazodone (Serzonez) est un antidépresseur dont l'utilisation est approuvée au Canada depuis le 27 avril 1994. Dans le cadre d'activités de pharmacovigilance, on a signalé des réactions hépatiques indésirables comme l'ictère, l'hépatite, la nécrose hépatique et l'insuffisance hépatique chez des patients qui recevaient des doses thérapeutiques de néfazodone<1,2>. Il est arrivé que ces événements entraînent une transplantation de foie et/ou un décès.

Les manifestations cliniques de traumatisme hépatique chez les patients prenant de la néfazodone comprenaient les suivantes: anorexie, fatigue, asthénie, douleur abdominale, nausées, vomissements, selles décolorées, urine foncée, coagulopathie, perte de poids, myalgie, éruption, prurit, ictère, ascite, confusion, astérixis, encéphalopathie et coma hépatique<1,2>. Les preuves d'hépatotoxicité obtenues en laboratoire ont inclus des taux élevés d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de phosphatase alcaline, de gamma-glutamyl-transférase et de bilirubine, ainsi qu'une augmentation du temps de prothrombine<1,2>. La plupart de ces événements sont survenus dans les neuf mois suivant le début du traitement.

Le 18 mars 1999, le PCSEIM avait reçu neuf rapports de dysfonction hépatique symptomatique associée à l'utilisation de la néfazodone (Tableau 1).

Outre ces neuf cas, on a signalé quatre événements d'élévation asymptomatique des enzymes hépatiques liée chronologiquement à l'utilisation de la néfazodone.

Santé Canada poursuit son analyse de ces effets indésirables et demande aux professionnels de la santé de continuer à signaler tout effet indésirable soupçonné d'être associé à la néfazodone.

Références

1. Aranda-Michel J, Koehler A, Bejarano PA, Poulos JE, Luxon BA, Khan CM, et al. Nefazodone-induced liver failure: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999;130:285-8.
2. Nefazodone - looks like an SSRI, but … hepatic dysfunction … visual disorders. *Aust Adverse Drug React Bull* 1998;14(4):14.

Tableau 1 : Détails de neuf cas de dysfonction hépatique symptomatique associée à la néfazodone

Cas	Âge/ sexe	Dose au moment de l'événement et durée du traitement	Médicaments pris en même temps	Signes, symptômes et résultats de biopsie	Résultats des tests de laboratoire*	Intervention	Résultat†
1	42/F	150 mg/j x 5 sem.	Zopiclone, noréthindrone, éthinylestradiol, sertraline x 9 j (1 sem. après arrêt de néfazodone)	Éruption maculoprurigineuse, douleur abdominale, nausées, vomissements, ictère conjonctival; la biopsie a révélé une hépatite médicamenteuse et une cholestase intrahépatique secondaire	PA 256 U/L, bilirubine totale 247 µmol/L	Arrêt de la néfazodone et de la sertraline, patiente hospitalisée	Cessation positive
2	53/F	100 mg bid x 3 mo.	Clonazépam, flurazépam, triméthotriméprazine	Nausées, vomissements, douleur à l'épigastre, cytolyse hépatique	AST 500 U/L, ALT 450 U/L, PA 343 U/L	Arrêt de la néfazodone	Cessation positive
3	47/F	150 mg le matin, 300 mg le soir, x 7-8 mo.	Synthroid, Tylenol #3 au besoin	Après 5-6 mo. : nausées, perte de poids (11-14 kg), fatigue accrue, perte de cheveux Après 7-8 mo. : anorexie, nausées, vomissements, autre perte de poids (2-4 kg), ictère, ictère scléreux	AST 500-700 U/L, ALT 600-900 U/L, GGT 80 U/L, bilirubine 200-300 µmol/L, PA 150-200 U/L, négatif pour le virus de l'hépatite A, B et C	Patiente hospitalisée, arrêt de la néfazodone, début de la prednisone	Ictère éliminé, taux d'enzymes hépatiques (sauf PA) revenus à la normale
4	30/F	150 mg bid x 4 sem.	Aucun	Ictère	ALT 2258 U/L, négatif pour le virus de l'hépatite A, B et C	Arrêt de la néfazodone 1 sem. après l'apparition de l'ictère	Cessation positive, ALT de retour à la normale
5	68/F	50 mg bid x 6-7 mo.	Œstrogènes conjugués, médroxyprogestérone	Anorexie, perte de poids (10,4 kg), fatigue, hépatite, léger ictère	AST 375 U/L, ALT 420 U/L, bilirubine 34 µmol/L	Arrêt de la néfazodone 3 sem. après l'apparition des symptômes, maintien des médicaments concomitants	Cessation positive
6	50/F	ND 5-6 mo.	ND	Ictère, hépatite confirmée par une biopsie du foie, nécrose hépatique	Résultats de tests de fonction hépatique anormaux	Patiente hospitalisée, arrêt de la néfazodone	Cessation positive
7	26/F	150 mg bid à 4 mo.; 150 mg/j à 8 mo. x 8 mo.	Contraceptif oral	Ictère, nausées, fatigue, urine foncée	ND	Réduction de la néfazodone après l'apparition des premiers symptômes (à 4 mo.); arrêt après la deuxième apparition (à 8 mo.)	Cessation positive
8	ND	ND	ND	Ictère	ND	Arrêt de la néfazodone	Cessation positive

9	35/F	150 mg bid x 4 sem.	ND	Nausées	AST 620 U/L, ALT 1044 U/L, négatif pour le virus de l'hépatite A, B et C	Arrêt de la néfazodone	Cessation positive

Note : ND = renseignements non disponibles; PA = phosphatase alcaline, AST = aspartate aminotransférase, ALT = alanine aminotransférase, GGT = gamma-glutamyl-transférase.
*Les intervalles normaux varient selon les laboratoires, mais les valeurs de référence types sont toutefois les suivantes : ALT< 50 U/L, AST < 40 U/L, bilirubine totale < 25 µmol/L, GGT < 49 U/L et PA < 125 U/L.
†Cessation = réaction après l'arrêt du médicament.

COMMUNIQUÉ

Cette chronique vise à sensibiliser davantage le lecteur à des EIM signalés récemment au PCSEIM. Les cas suivants ont été choisis à cause de leur gravité ou du fait que les réactions ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit. Nous espérons qu'ils pourront favoriser la notification d'autres cas d'EIM rapidement. (La terminologie utilisée pour décrire les réactions est fondée sur le dictionnaire des EIM de l'Organisation mondiale de la santé et l'utilisation du «terme préconisé».)

Amlodipine (Norvasc) : perte de l'ouïe

On a signalé une perte subite de l'ouïe qui a eu des effets résiduels au cours d'un traitement à l'amlodipine.

Si vous observez des cas comparables ou tout autre événement grave, nous vous serions gré de les signaler à l'Unité de la notification des effets indésirables des médicaments, Division de l'évaluation continue, Bureau de la surveillance des médicaments, Indice de l'adresse 0201C2, Ottawa (Ontario) K1A 1B9; télécopieur : 613 957-0335; ou à un centre régional EIM participant. Le formulaire de notification des EIM est disponible sur le site Web suivant : www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse_f.pdf

Canada

Colombie-Britannique
Centre régional EIM de la Colombie-Britannique
Att: Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombie-Britannique
1081, rue Burrard
Vancouver BC V6Z 1Y6
tél. 604 631-5625
téléc. 604 631-5262
adr@dpic.bc.ca

Saskatchewan
Centre régional Sask EIM
Service téléphonique d'information sur les médicaments
Collège de pharmacie et nutrition
Université de Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon SK S7N 5C9
tél. 306 966-6340
ou 800 667-3425
téléc. 306 966-6377
vogt@duke.usask.ca

Ontario
Centre régional EIM de l'Ontario
Centre d'information pharmaceutique LonDIS
London Health Sciences Centre
339, rue Windermere
London ON N6A 5A5
tél. 519 663-8801
téléc. 519 663-2968
adr@lhsc.on.ca

Québec
Centre régional EIM du Québec
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal QC H4J 1C5
tél. 514 338-2961 ou 888 265-7692
téléc. 514 338-3670
cip.hscm@sympatico.ca

Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve
Centre régional EIM de l'Atlantique
Centre d'information sur les médicaments
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
Ste. 2421, 1796, rue Summer
Halifax NS B3H 3A7
tél. 902 473-7171
téléc. 902 473-8612
rxkls1@qe2-hsc.ns.ca

Autres provinces et territoires
Unité nationale des EIM
Division de l'évaluation continue
Bureau de la surveillance des médicaments
Édifice finance
Pré Tunney
Indice de l'adresse 0201C2
Ottawa ON K1A 1B9
tél. 613 957-0337
téléc. 613 957-0335
cadrmp@hc-sc.gc.ca

Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est produit et financé par le Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada, et publié régulièrement dans le JAMC. La version électronique peut-être consultée à la rubrique Publications, à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

Veuillez noter : Un système de notification volontaire repose sur l'intuition, la réflexion latérale et l'ouverture d'esprit. C'est pourquoi on ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM sont loin d'être suffisamment signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, ces renseignements ne devraient pas être utilisés pour évaluer l'incidence des effets indésirables. Les EIM sont néanmoins une source précieuse de signaux nouveaux et non documentés possibles. C'est pourquoi, Santé Canada n'assume aucune responsabilité en ce qui a trait à l'exactitude ou à la fiabilité de l'information sur les EIM contenus dans les articles du Bulletin.

Rédactrices du Bulletin : Ann Sztuke-Fournier, BPharm, et Marielle McMorran, BSc(Pharm), Bureau de la surveillance des médicaments.

Nous remercions de leurs observations précieuses le Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance ainsi que le personnel des centres régionaux de notification des effets indésirables des médicaments et du Programme des produits thérapeutiques.

© Sa majesté la Reine du Chef du Canada, 1999. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'indiquer la source en entier.